

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07C237/36

G01N 33/94



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95192269.6

[43]公开日 1997年3月5日

[11] 公开号 CN 1144521A

[22]申请日 95.3.24

[30]优先权

[32]94.3.25 [33]BE[31]9400323

[86]国际申请 PCT/BE95/00027 95.3.24

[87]国际公布 WO95/26330 英 95.10.5

[85]进入国家阶段日期 96.9.25

[71]申请人 根特大学,有机化学实验室-农艺和生物工程系

地址 比利时根特

共同申请人 农艺学研究部,农产品质量控制国家研究所

[72]发明人 R·G·维尔赫 G·德布罗克
A·洛门 H·科犹肯斯

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

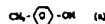
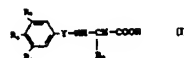
代理人 林蕴和

权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 显示微量 β -兴奋剂和 β -拮抗剂的分析方法

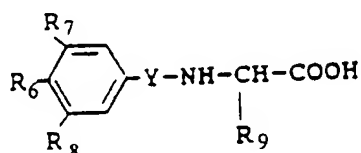
[57]摘要

公开了用于检测任何生长促进剂,特别是 β -兴奋剂和 β -拮抗剂(两者可能存在于动物或人的可疑尿、肉类或血液样品中)的分析方法和含有苯甲酰甘氨酸衍生物的化合物。还提供了一种填塞物用于在肉类和兴奋剂检测中实施分析方法。在结构式(I)中, R_6 是 NH_2 、 OH 、 $CONH_2$ 或 SO_2NH_2 ; R_7 和/或 R_8 是 Cl 、 Br 、 OH 、 CH_2OH 、 CF_3 、 NO_2 或 F ; R_9 是 C_{2-6} 烷基、 C_{7-9} 烷基芳基、 CH_2SH 、 $(CH_2)_nSMe$ 、 $(CH_2)_nCONH_2$ 、 $(CH_2)_nCOOH$ 、(a)、(b)和(c); Y 是 CO 或 SO_2 。



权 利 要 求 书

1. 一种苯甲酰甘氨酸衍生物, 其特征在于, 在其环上具有多个取代基, 结构式如下:

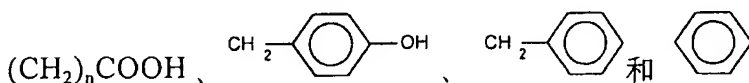


其中:

$\text{R}_6 = \text{NH}_2$ 、 OH 、 CONH_2 、 SO_2NH_2

R_7 和 / 或 $\text{R}_8 = \text{Cl}$ 、 Br 、 OH 、 CH_2OH 、 CF_3 、 NO_2 、 F

10 $\text{R}_9 = \text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_7\text{-C}_9$ 烷芳基、 CH_2OH 、 CH_2SH 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SM}_t$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}_2$ 、



$\text{Y} = \text{CO}$ 或 SO_2

2. 如权利要求 1 所述的苯甲酰甘氨酸衍生物的用途, 其特征在于, 用于检测特定尿、肉类和血液样品中是否存在 β -兴奋剂和 β -拮抗剂类型物质的分析方法。

15 3. 用于在尿、肉类或血液样品中检测生长促进剂尤其 β -兴奋剂和 β -拮抗剂的分析方法, 其特征在于, 样品置于含有如权利要求 1 所述的苯甲酰甘氨酸衍生物的亲色谱柱中, 用各种芳香族化合物作为化学配基进行取代。

4. 如权利要求 1 所述的分析方法, 其特征在于, 其中的苯甲酰甘氨酸衍生物是 4-氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸。

20 5. 用于如权利要求 1 所述分析方法的亲和色谱柱的填塞物, 其特征在于, 它含有如权利要求 1 所述的苯甲酰甘氨酸衍生物作为配基, 并用芳香族或脂肪族结合物作的中间物将该配基结合于常规的基柱。

6. 如权利要求 4 所述的填塞物, 其特征在于, 苯甲酰甘氨酸衍生物是 4-氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸。

25 7. 如权利要求 2 所述的填塞物, 其特征在于, 4-氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸通过将间苯二酚或苯酚作为插入剂而吸附于环氧基活化的二氧化硅或 Sepharose 载体上。

8. 制备如权利要求 5 至 7 中任一权利要求所述填塞物的方法, 其特征在于, 用苯酚或间苯二酚重氮化的 4-氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸附着于该偶联芳香族化合物。

30 9. 从 4-氨基苯甲酸乙酯制备 4-氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸的方法, 其特征在

于,油浴中将 4-氨基苯甲酸乙酯与磺酰氯一起回流加热 15 小时,通过分级结晶分离,再在回流下与亚硫酸二氯一起加热 5 小时,获得 4-氨基-3,5-二氯苯甲酸乙酯.

说明书

显示微量 β - 兴奋剂和 β - 拮抗剂的分析方法

5 本发明涉及用于检测来自动物或人的可疑尿、肉类或血液样品中可能存在的 β - 兴奋剂和 β - 拮抗剂的化合物和分析方法。

本发明也涉及在肉类检验和反兴奋剂试验中用于实施分析方法的填塞物。

许多年来,人们利用生长促进剂来使家畜增肥。最知名的促进剂是促蛋白合成类固醇,其自 1988 年 1 月 1 日起在所有欧共体国家被禁止使用。

10 同样,人们还碰见用于促进生长的其它生长促进剂,特别是 β - 兴奋剂和 β - 模拟物,其中最著名的代表是氨哮素。

这些化合物和类似化合物最初被用于治疗哮喘症状,例如用于在猪和家畜中治疗支气管炎的支气管痉挛缓解剂,用于避免流产的子宫松弛剂。

15 但是,因为这些物质还会对脂肪以及肌肉代谢产生功效,同时具有改善骨骼质量的特性,因此它们立即引起家畜饲养者的兴趣及对利益的追求。

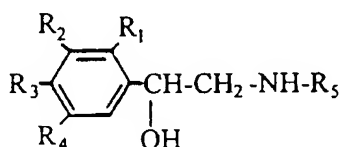
因为这些物质的生化活性显得与另外两个很知名激素:肾上腺素和去甲肾上腺素的机制相同,所以,人们认为 β - 兴奋剂是一种具有激素活性的物质。

利用 β - 兴奋剂来改善肉类的质量在欧洲经济共同体中是非法的。

20 由于 β - 兴奋剂族内相对大的多样性(功能基团、酸碱特性),因此,人们还没有开发出一种快速的精馏方法,以便直接快速地浓缩和鉴定所有拥有类似特性的 β - 兴奋剂族的物质。

25 迈向正确方向的第一步是最近在文献中描述的免疫亲和柱,但这些柱仅特异性地针对叔丁基和正丁基、异丙基和 2 - 戊基 (Le Journal of AOAC International, 第 75 卷 554 - 560 页, VAN GINKEL 等: Development and validation of a multiresidue method for beta-agonists in biological samples and animal feed)。

然而,对所有 β - 兴奋剂似乎存在一种共有的基本结构,即下述形式的苯基乙醇胺结构:



其中

30 $R_1 = \text{H}$

$R_2 = \text{CH}_2\text{OH}, \text{Cl}, \text{OH}, \text{H}$

$R_3 = \text{OH}, \text{NH}_2, \text{H}$

$R_4 = H, Cl, OH, CF_3, CN$

$R_5 = C_2 - C_6$ 烷基、 $C_7 - C_9$ 烷芳基、 CH_2OH 、 CH_2SH 、 $(CH_2)_nSMe$ 、
 $(CH_2)_nCONH_2$ 、 $(CH_2)_nCOOH$ 、 $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 和 C_6H_5

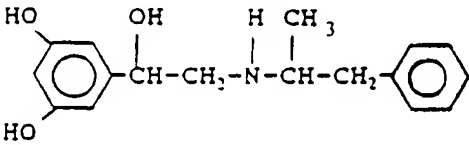
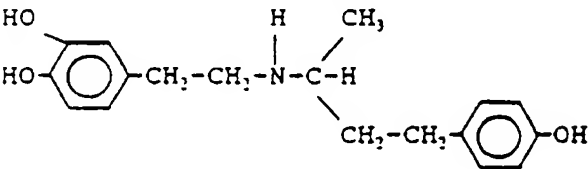
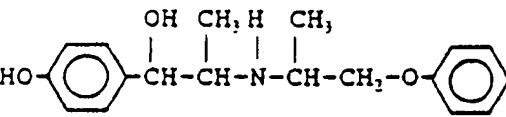
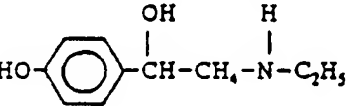
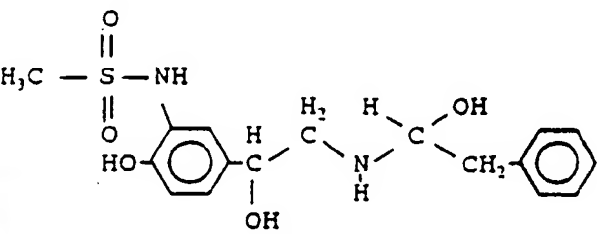
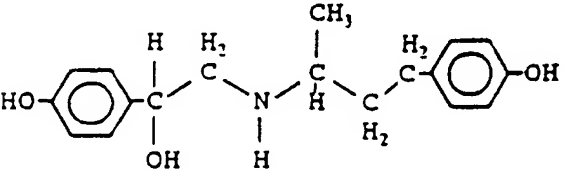
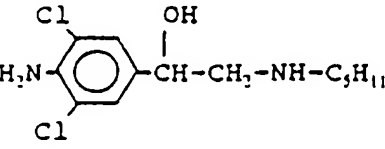
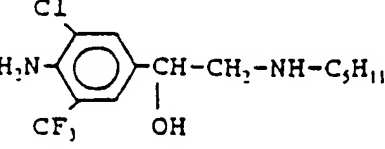
5 这一共有的苯基乙醇胺基团总是存在,它也构成了 β - 兴奋剂药理学活性片段.

随着越来越多的 β - 兴奋剂被合成 (表 1), 与原先的儿茶酚胺相似性减少了.

表I.1 某些 β -兴奋剂的结构

舒喘宁 salbutamol	$ \begin{array}{c} \text{HOH}_2\text{C} \\ \\ \text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{H}) - \text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array} $
氨哮素 clenbuterol	$ \begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{H}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl}) - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{H}) - \text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array} $
异丙肾上腺素 isoprenaline	$ \begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{H}) - \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array} $
间羟异丙肾上腺素 orcioprenaline	$ \begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{HO} - \text{C}_6\text{H}_3(\text{HO}) - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{H}) - \text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array} $
叔丁肾上腺素 terbutaline	$ \begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{HO} - \text{C}_6\text{H}_3(\text{HO}) - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{H}) - \text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} $
普瑞特罗 prenaterol	$ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{H}) - \text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array} $
马布特罗 mabuterol	$ \begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{H}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})(\text{CF}_3) - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{H}) - \text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array} $
西布特罗 cimbuterol	$ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_3(\text{N}\equiv\text{C}) - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{H}) - \text{C}_4\text{H}_9 \end{array} $ <p style="text-align: right;">西马特罗</p>

表1.1 某些β-兴奋剂的结构

酚丙喘宁 fenoterol	
多巴酚丁胺 dobutamine	
异舒普林 isoxuprine	
丁酚胺 bamethane	
苯丁磺喘宁 zinterol	
雷托帕明 ractopamine	
克喷特罗 clenpenterol	
马喷特罗 mapenterol	

技术性问题在于开发一种合适的用于选择性地显示构成 β - 兴奋剂基本成分的苯基乙醇胺以及快速地纯化它们的方法。

β - 兴奋剂潜在地存在于屠宰动物的尿中。

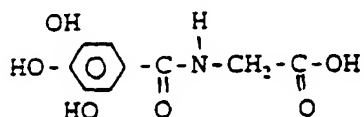
本发明提供一种亲和色谱方法,能够快速分离和检测苯基乙醇胺。

5 根据本发明的一个特点,亲和色谱方法利用能与 β - 兴奋剂结合的化学配基。

已提出使用 4 - 氨基 - 3,5 - 二氯苯甲酰甘氨酸 (ADBG) 作为配基来纯化 β - 兴奋剂。

10 在一个优选实施例中,通过把间苯二酚作为插入剂 (intercalating agent) 将 ADBG 偶联于由环氧基活化的 Sepharose 柱中的常规填塞物上。改进的材料对被试验的 β - 兴奋剂具有非常好的亲和性,除了舒喘宁。

15 由 Gand 大学植物生化实验室的 Hanselaer R. 等人在比利时化学学会通报上发表的题为: “ N-乙酰氨基酸和肽. 氧敏感的 N-乙酰甘氨酸的第七次合成” 的文章((BSCBAG,00379646)83,92 卷(11-12); 1029-37 页)中,描述了一种合成多个化合物的方法,其中有一些化合物具有下述结构:



其对应于被推荐的配基。

20 本发明也涉及一种新的合成 4-氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸的方法以及与插入分子连接以有效地与亲和基质偶联的方法。

下列化合物被建议作为可能的配基,用于分子亲和色谱:



其中:

$\text{R}_6 = \text{NH}_2, \text{OH}, \text{CONH}_2, \text{SO}_2\text{NH}_2$

25 R_7 和/或 $\text{R}_8 = \text{Cl}, \text{Br}, \text{OH}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CF}_3, \text{NO}_2, \text{F}$

$\text{R}_9 = \text{C}_2 - \text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_7 - \text{C}_9$ 烷芳基、 $\text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{SH}, (\text{CH}_2)_n\text{SMe},$

$(\text{CH})_n\text{CONH}_2, (\text{CH}_2)_n\text{COOH}, (\text{CH}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}, (\text{CH}_2)-\text{C}_6\text{H}_4$ 和 C_6H_5

随后对于该配基在已知或未知 β -兴奋剂的残余分析方法中的应用而言,对污

染尿样的亲和色谱检测获得了非常好的结果。

起动的亲和色谱试验显示,由 CNBr 激活的 Sepharose 4B、环氧基活化的二氧化硅或戊二醛 Sepharose 4B 和二氧化硅 P 构成的柱填塞物没有一个与被试验的 β -兴奋剂有亲和力,然而它们可与 ADBG 直接偶联。原因可能是载体对配基保护作用。

通过引入额外的具有功能团 (NH_2 或 OH) 的间质分子可促进亲和,因其能轻易地与柱基质偶联。

使用芳香族插入剂获得了好的结果。将苯酚、间苯二酚或苯胺预先偶联于合适的柱基质上。然后,将重氮化的 ADBG 分子连接到偶联的芳香族化合物上。根据本发明,这种方法的一个额外优点在于,因为形成了偶氮-苯之间的偶氮键,所以会显示红颜色,从而可以立即观察到配基是否与柱中分散相填塞物相偶联。

平均地,在插入剂苯酚或间苯二酚和 4-氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸的协助下,可获得的胶占有度为 $10 - 15 \mu\text{mol/ml}$ 。

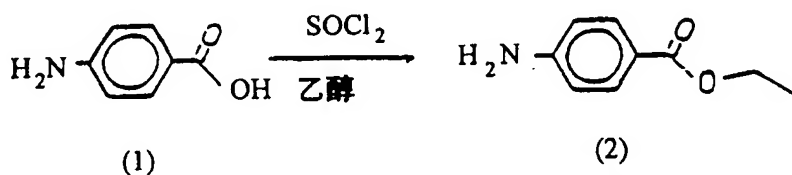
A. 合成配基:

1. 合成 4-氨基-3,5-二氯苯甲酸和相应的乙酯

1.1. 制备 4-氨基苯甲酸乙酯

在 1.5 升配备磁性搅拌器的圆底烧瓶中,将 100g(0.73mol)氨基苯甲酸 (1) 溶于 500ml 乙醇中。

在冷水浴中冷却该溶液,其间滴加 86g(0.73mol)亚硫酸二氯。接着,在油浴中回流该混合物 10 小时。



冷却后,产生一种沉淀物,加入 500 毫升水使其重新溶解。然后,分批添加 81g 碳酸钠。将分级结晶分离出的沉淀滤出,并用滤液重复该过程。

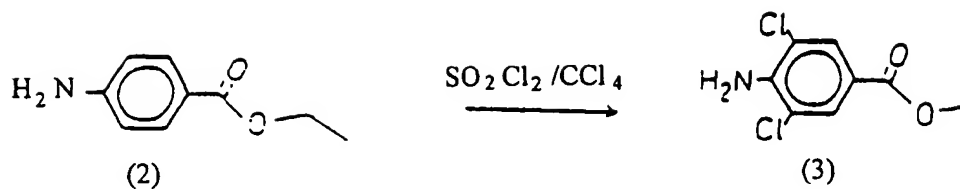
分子量=165g

产率=118.0g=98%

1.2. 制备 4-氨基-3,5-二氯苯甲酸乙酯

在 3 升的圆底烧瓶中,将 115.5g(10.7mol)4-氨基苯甲酸乙酯 (2) 溶于 900ml 四氯化碳中。

在添加 198g(1.4mol)磺酰氯后,混合物在油浴中回流加热 15 小时。

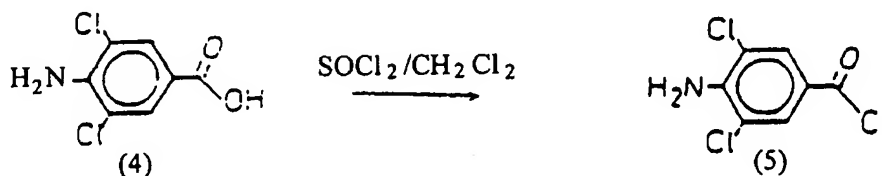


2. 合成 4 - 氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸和相应的甲基酯

2.1. 制备 4 - 氨基 - 二氯苯甲酰氯

5 在装备具有球状凸起 (shoulders) 和 CaCl_2 防护管的冷凝器的一升圆底烧瓶中,加入 20.6g(0.1mol)4 - 氨基-3,5-二氯苯甲酸 (4),在 300 毫升二氯甲烷中温和回流 10 分钟,以便溶解所有物质。

接着,加入 36g(3.3mol)亚硫酰二氯,回流加热 5 小时,直至获得清澈的溶液。



10 需要无水介质以避免将酰基氯(5)水解成羧酸(4)。

使用亚硫酰二氯时,会通过一个副反应而形成 4-亚硫酰亚氨基-3,5-苯甲酰氯。约 50%的氨基功能团被转变成亚硫酰亚胺。该百分率随回流时间的增加而上升。在水介质中,游离胺(5)重又释放。

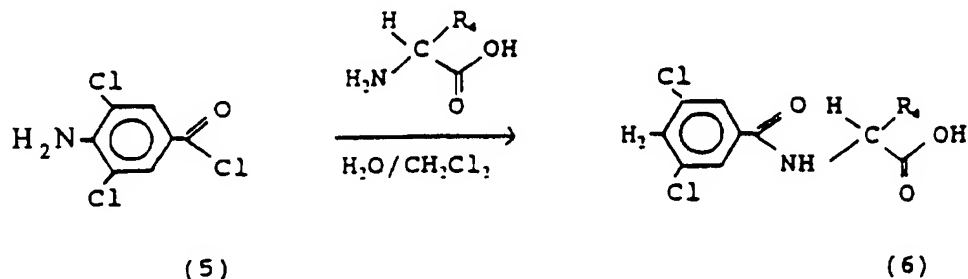
反应混合物通过旋转蒸发器完全蒸发干燥。随后便可使用。

15 2.2.制备 4-氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸

将来自前面步骤的粗酰基氯(5)(0.1mol)溶于 300ml 二氯甲烷中。滴加含有 33.75g (0.45mol)甘氨酸和 18g(0.45mol)氢氧化钠的 150ml 水溶液。甘氨酸的游离氨基与酰基氯起亲核加成反应并且形成 4-氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸(6)。

在配备空气冷凝器的圆底烧瓶中,室温搅拌反应混合物过夜。

20 反应后,用浓盐酸调节水相至 pH=3。过滤去沉淀后,获得 20.72g 粗产品。



通过添加水的副反应,形成约 10%的起始酸(4)

通过在 45ml 热乙酸中的分级结晶,纯化 4-氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸(6)。让滤液缓慢地结晶,过滤后并用少量乙酸洗涤,获得 100%的纯物质。

分子量=263g

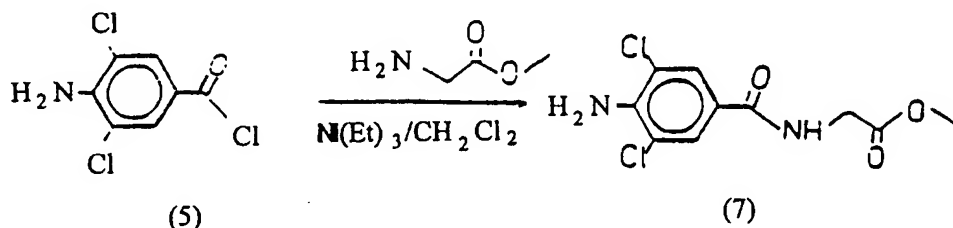
产率(2 步)=15.6g=58%

2.3.制备 4-氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸甲酯

5 按与制备 4-氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸类似的方式,获得粗酰基氯(5),开始是在一升圆底烧瓶中将 1.1mol 4-氨基-3,5-二氯苯甲酸(4)溶于 200ml 二氯甲烷中。

将 25.1g(0.2mol)甘氨酸甲基酯氯化物溶于 150ml 二氯甲烷形成的溶液和 30.3g(0.3mol)三乙胺滴加入酰基氯中,室温下搅拌混合物过夜。

10



加入三乙胺以捕获甘氨酸甲基酯氯化物中的盐酸,从而使游离氨基功能团能对酰基氯的羰基进行亲核加成反应。

15

反应后,盐酸三乙胺和过量的游离碱基用 120ml 水萃取。

通过倾析分离各相,有机相用硫酸镁进行干燥。结晶后,通过过滤分离掉二氯甲烷。蒸发滤液,同时加入 80ml 四氯甲烷。重复一次该过程。

分子量=277g

二步累计产率=19.7g=69%

B.配基和插入剂之间的偶联反应

1.合成 6-三氟乙酰氨基-1-己酰氯

20

最终目的在于通过将 6-氨基己酸(8)与 4-氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸甲酯的芳香胺取代基进行偶联,形成化学配基。

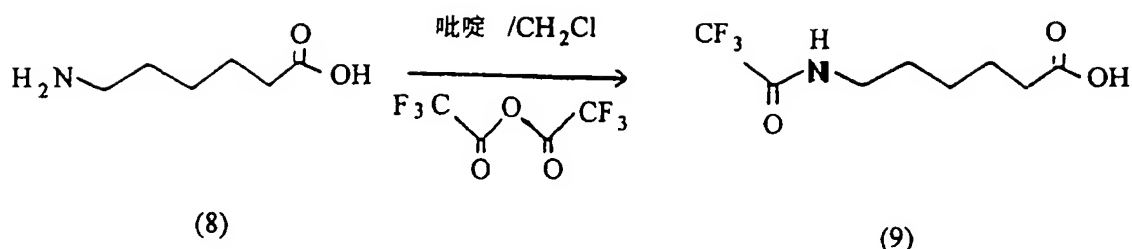
将 4-氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸的氨基功能团与天然柱的填塞物偶联起来一般较困难,因为先前含有游离基团的中间物与芳香族胺功能团存在偶联。为了避免环核闭合(其结果是形成己内酰胺),脂肪族链(8)的氨基功能团预先用三氟乙酰基团保护,随后该保护基团再被切除。

25

1.1 制备 6-三氟乙酰氨基己酸

在一个 500ml 的圆底烧瓶中,将 19.8g(0.15mol)6-氨基己酸(8)溶于 300g 的二氯甲烷及 13.43g(0.16mol)吡啶中。

滴加 42g(0.20mol)三氟乙酸酐,室温搅拌混合物 5 小时。



室温下搅拌该溶液直至获得清澈溶液备用。

作为副反应,有一部分羧酸(9)转化成混合的酸酐,其后该酸酐转化成酰基

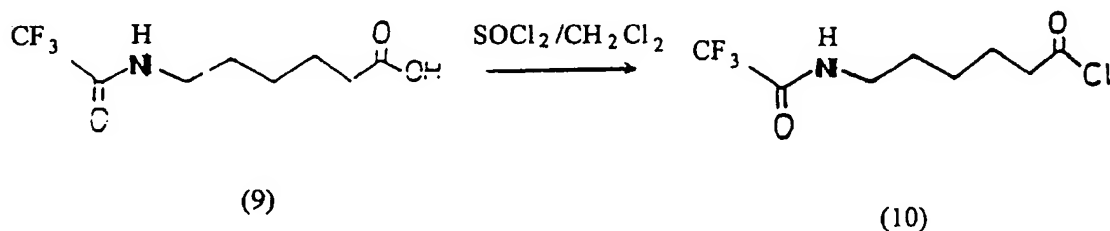
5 氯(10)。

1.2. 制备 6-三氟乙酰氨基-1-己酰氯

在保护氨基基团(9)后,将 19.8g(0.25mol)亚硫酸二氯加入如下获得的己酸溶液中。在油浴中于 50 °C 温和加热混合物 30 分钟。

圆底烧瓶配备具有球状凸起和 CaCl₂ 防护管的冷凝器。

10



该混合物在室温下搅拌过夜,然后使用旋转蒸发器完全蒸发。

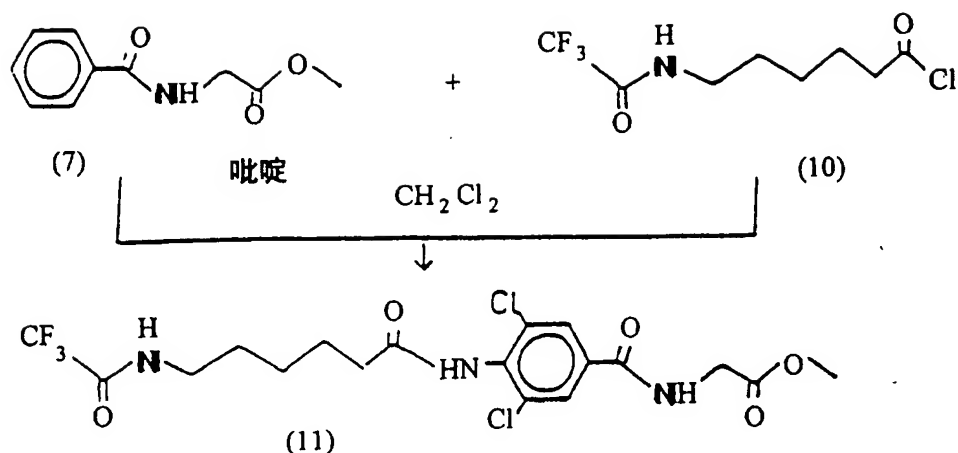
通过 ¹³C 核磁共振,计算出约 85%的羧酸转化成酰基氯。

2. 合成 4-N-(6-氨基-1-羧基戊基)-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸

15 2.1. 制备 4-N-(1-羧基戊基-6-三氟乙酰氨基)-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸甲酯

在 500ml 圆底烧瓶中,将 13.8g (0.05mol) 4-氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸甲酯(7)和 13.4g(0.17mol)吡啶溶于 250ml 二氯甲烷中,温和加热该溶液 30 分钟。

20



将通过分离而浓缩的、从 0.15mol 6-氨基己酸获得的粗酰基氯溶于 100ml 二氯甲烷中,然后滴加入甲基酯(7)溶液。室温下搅拌混合物 5 天; 24 小时后,出现最早的细结晶(11)。

- 5 得到的溶液在分离漏斗中用 200ml 0.5N 盐酸洗涤。形成一种粘性乳化物, 过滤并用二氯甲烷彻底洗涤。

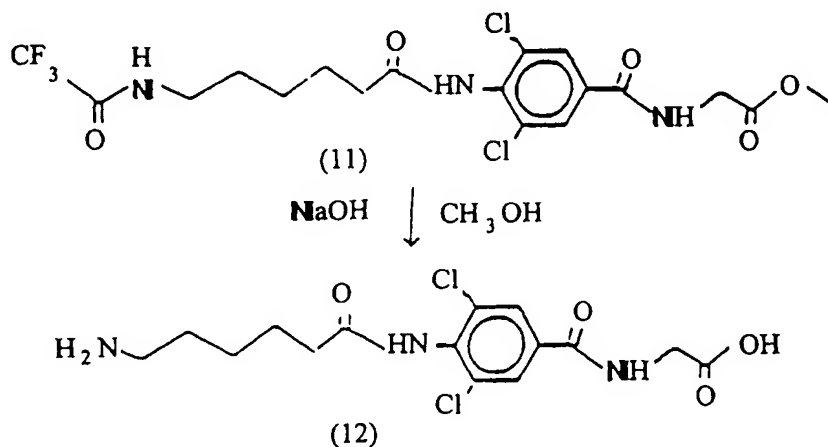
分子量=476g

产率=17.4g=73%

2.2. 制备 4-N-(6-氨基-1-羧基戊基)-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸。

在一个 250ml 圆底烧瓶中,将 3g(0.075mol)氢氧化钠溶于 90ml 甲醇中。

- 10 向其中加入 14.28g(0.03mol)4-N-(1-羧基戊基-6-三氟乙酰氨基)-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸甲酯(11),在 60 °C 油浴中加热该混合物 30 分钟。然后,在室温下加入混合物二天。



反应后,加入 50ml 甲醇,调节混合物至 pH5.5。

- 15 使用旋转蒸发器蒸发掉部分甲醇,直到出现最早的细结晶(12)。让溶液结

晶过夜,将 4-氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸与 C₆脂肪族中间物偶联.

分子量=366g

产率=9.1g=83%

3.合成 2,6-二氯-4-羰基乙酸(4'-羟基或 2',4'-二羟基)偶氮苯

以类似的方式,用芳香族中间物使 4-氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸重氮化.

5 在 100ml 锥形烧瓶中称取 125mg 4-氨基-3,5-二氯苯甲酰甘氨酸,将其溶于 5ml 去离子水(pH>7)中. 用浓盐酸调节 pH=1.5. 在操作过程中形成细悬浮液.

溶液避光,置于冰浴上. 搅拌加入 4ml(1.5N)亚硝酸钠,定时检查 pH 值并维持 pH 为 1 至 1.5.

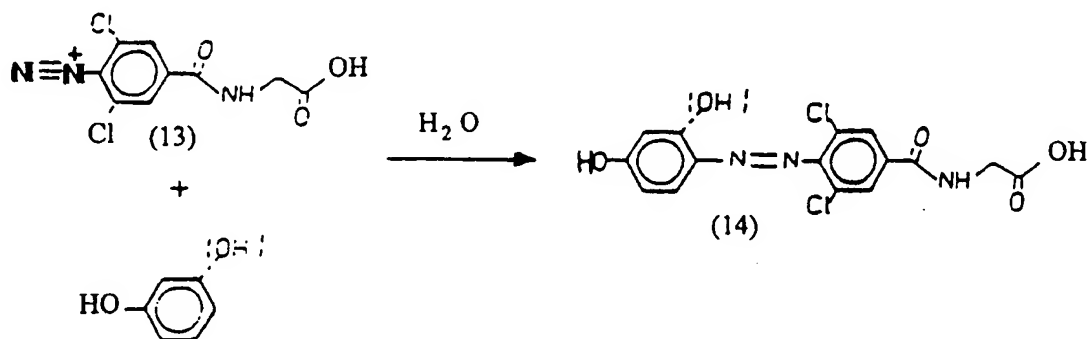
30 分钟后,过滤溶液. 将溶于 2ml 去离子水的氨基磺酸铵(ammonium sulphamate)小心地加至滤液中,直至无气泡产生(1 小时,4 °C 于暗处进行).

作为试验,将几滴活性重氮化合物与几滴 N,N-二甲基苯胺混合,立即出现深红颜色.

这样获得的重氮溶液用于与基柱的分散相填塞物偶联,该柱预带有苯环(参见第 IV 部分).

15 与基柱偶联后,通过过滤分离掉过量的活性重氮结合物. 将溶于 5ml 冷去离子水的 94mg(1mmol)苯酚或 110mg (1mmol)间苯二酚(pH=1.5)加入获得的滤液中,混合物置于冷冻器中 15 小时.

形成的红色沉淀通过过滤分离,用 pH=1.5 的去离子水洗涤后用于定性分析.



C. 配基与基柱的偶联

根据本发明,为了吸附配基的氨基功能团,选择由琼脂糖构成的基柱分散相填塞物,即 Sepharose 和二氯化硅基质.

25 Sepharose 的亲基质有一种开孔结构,所以在基质中央有空间固定大分子配基.

非常重要是基质本身和颗粒结构之间非常低的、非特异性的相互作用,使之具有良好的流动特性.

51457-2002

DELPHION

Select

RESEARCH

PRODUCTS

INSIDE DELPHION

Log Out

Work Files

Saved Searches

My Account

Search: Quick/Number Boolean Advanced Der

Derwent Record

En

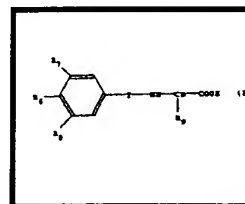
View: [Expand Details](#) Go to: [Delphion Integrated View](#)

Tools: Add to Work File: [Create new Wor](#)

Derwent Title: **New hippuric acid deriv. - used to detect growth promoters in blood, urine etc.**

Original Title:  **WO9526330A1: ANALYSIS METHOD FOR TESTING FOR TRACES OF BETA-AGONISTS AND BETA-ANTAGONISTS**

Assignee: **DLO DIENST LANDBOUWKUNDIG ONDERZOEK RIJK**
Non-standard company
UNIV GENT LAB ORGANISCHE CHEM FAKULTEIT Non-standard company
DE BLOCK G Individual



Inventor: **BLOCK G; DE BLOCK G; KEUKENS H; LOMMEN A; VERHE R G;**

Accession/Update: **1995-358346 / 200064**

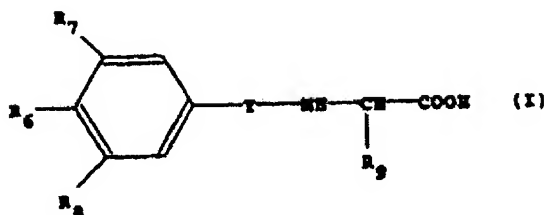
IPC Code: **C07C 0/00 ; C07C 237/36 ; C07C 311/19 ; C07C 311/29 ; C07C 311/42 ; G01N 33/94 ;**

Derwent Classes: **B05; S03; B04;**

Manual Codes: **B04-B04B1**(Urine) , **B04-B04D5**(Whole blood) , **B10-A08** (Aromatics and cycloaliphatics (mono and bicyclic only), aliphatics - contains amide of sulfur acid) , **B10-B02A**(Amino acid, -ester or -amide (amine aromatic)) , **B10-B02D** (Sulphur-containing amino acids) , **B10-C02**(Polycarboxylic acid) , **B10-C03**(Carboxylic acid and phenol present) , **B10-C04**(Other carboxylic acids [general]) , **B11-C08D2**(Testing and diagnosis by chromatography, ion exchange) , **B12-K04** (Diagnosis and testing [general]) , **S03-E14H**(Investigation methods for biological material)

Derwent Abstract: (**WO9526330A**) Hippuric acid derivs. of formula (I) are new. R6 = NH2, OH, CONH2, or -SO2NH2; R7, R8 = Cl, Br, OH, CH2OH, CF3, NO2, or F; R9 = 2-6C alkyl, 7-9C alkaryl, -CH2OH, -CH2SH, (CH2)nSMe, -(CH2)nCONH2, -(CH2)nCOOH, -CH2-p-C6H4-OH, -CH2-Ph, or Ph; Y = CO or SO2.
Also claimed is the prepn. of 4-amino-3,5-dichloro benzoyl glycine from ethyl 4-amino benzoate by heating with sulphuryl chloride for 15 hours, then separating the ethyl 4-amino-3,5-dichloro benzoate and refluxing it for 5 hours with thionyl chloride.
Use - (I) are useful in the analysis of growth promoters, esp. beta agonists and antagonists, in samples of urine, meat or blood from human or animal sources, esp. during meat or doping tests.

Images:



Dwg.0/0

Family:	PDF Patent	Pub. Date	Derwent Update	Pages	Language	IPC Code
<input checked="" type="checkbox"/>	WO9526330A1	* 1995-10-05	199546	32	French	C07C 237/36
	Des. States: (N) CN JP NO US (R) AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE					
	Local appls.: <u>WO1995BE000027</u> Filed:1995-03-24 (95WO-BE00027)					
	JP10500668W =	1998-01-20	199813	36	English	C07C 237/36
	Local appls.: Based on WO09526330 (WO 9526330) <u>WO1995BE000027</u> Filed:1995-03-24 (95WO-BE00027) <u>JP1995000524879</u> Filed:1995-03-24 (95JP-0524879)					
<input checked="" type="checkbox"/>	CN1144521A	= 1997-03-05	200064		English	C07C 237/36
	Local appls.: CN1995000192269 Filed:1995-03-24 (95CN-0192269)					
<input checked="" type="checkbox"/>	EP0751929A1	= 1997-01-08	199707		French	C07C 237/36
	Des. States: (R) AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE					
	Local appls.: Based on WO09526330 (WO 9526330) <u>WO1995BE000027</u> Filed:1995-03-24 (95WO-BE00027) <u>EP1995000912979</u> Filed:1995-03-24 (95EP-0912979)					
<input checked="" type="checkbox"/>	BE1008235A5	= 1996-02-20	199614	27	Dutch	C07C 0/00
	Local appls.: <u>BE1994000000323</u> Filed:1994-03-25 (94BE-0000323)					

INPADOC
Legal Status:

[Show legal status actions](#)

First Claim:
[Show all claims](#)

REVENDEICATIONS 1. D6riv6 d l acide hippurique A plusieurs substituants dans le noyau caractdris6 en ce quil pr6sente la formule suivante :

Priority Number:

Application Number	Filed	Original Title
<u>BE1994000000323</u>	1994-03-25	ANALYSEMETHODE GESCHIKT OM BETA-AGONISTEN EN BETA-ANTAGONISTEN OP TE SPOREN.


Chemical
Indexing Codes:

[Show chemical indexing codes](#)

Markush
Compound
Numbers:
Citations:

[Show Markush numbers](#)

PDF	Patent	Original Title
<input checked="" type="checkbox"/>	<u>DE2738631</u>	7-(2-BENZOYLAMINO)-ACETAMIDO-CEPHALOSPORINE UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG
<input checked="" type="checkbox"/>	<u>WO9303382</u>	CHARACTERIZATION OF SPECIFIC DRUG RECEPTORS WITH FLUORESCENT LIGANDS

	WO9318408	VETERINARY DRUG RESIDUE SURVEILLANCE IN FRESH MEAT
		Msg: 4.Jnl.Ref

 Related
Accessions:

Accession Number	Type	Derwent Update	Derwent Title
C1995-156703	C		
N1995-266323	N		
2 items found			

 Title Terms: NEW HIPPURIC ACID DERIVATIVE DETECT GROWTH PROMOTE BLOOD URINE

[Pricing](#) [Current charges](#)

Derwent Searches:	Boolean Accession/Number Advanced
--------------------------	---

Data copyright Thomson Derwent 2003



Copyright © 1997-2006 The Tho

[Subscriptions](#) | [Web Seminars](#) | [Privacy](#) | [Terms & Conditions](#) | [Site Map](#) | [Contact U](#)